

干细胞移植治疗扩张型心肌病疗效与安全性的 Meta 分析

朱琳¹ 明黎¹ 童可¹ 李秋妹¹ 余更生¹

[摘要] 目的:系统评价干细胞移植治疗扩张型心肌病的疗效与安全性。方法:对 PubMed、Embase、Cochrane Library、Medline、Web of Science 及知网、维普、万方、CBM 于 2020 年 10 月 1 日前发表的随机对照试验进行系统检索。采用 RevMan5.3 及 STATA15 进行 Meta 分析。结局指标包括病死率及不良事件发生率、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期容积(LVEDCs)、左心室收缩末期容积(LVESC)、六分钟步行距离(6MWD)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)。结果:最终纳入 9 项随机对照试验,共包括 607 例患者。Meta 分析结果表明,干细胞移植不会增加病死率($RR=0.72, 95\%CI:0.52\sim 1.01, P=0.196$)及不良事件发生率($RR=1.25, 95\%CI:0.68\sim 2.27, P=0.617$),并可提高 LVEF($WMD=5.02, 95\%CI:3.32\sim 6.73, P=0.005$),降低 LVEDCs($SMD=-0.82, 95\%CI:-1.42\sim -0.22, P=0$)及 NT-proBNP($WMD=-1534.00, 95\%CI:-2410.06\sim -657.95, P=0$);但对 LVESC($SMD=0.12, 95\%CI:-0.78\sim 1.01, P=0$);和 6MWD($WMD=51.39, 95\%CI:-11.65\sim 114.43, P=0$)无影响。结论:干细胞移植治疗扩张型心脏病不会增加病死率及不良事件发生率,对提高 LVEF、降低 LVEDCs 及 NT-proBNP 有一定疗效,但对降低 LVESC 和提高 6MWD 影响不大,未来还需更多大型随机对照试验来进一步明确干细胞治疗对扩张型心肌病患者的影响。

[关键词] 干细胞移植;扩张型心肌病;Meta 分析;疗效

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.05.013

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

A Meta-analysis of the efficacy and safety of stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy

ZHU Lin MING Li TONG Ke LI Qiushu YU Gengsheng

(Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Developmental Disorder; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

Corresponding author: YU Gengsheng, Email: yugengsheng@163.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy with meta-analysis. **Methods:** We searched the randomized controlled trials in PubMed, Embase, and Cochrane library, Medline, Web of Science and CNKI, VIP, WANFANG, CBM until October 2020. The inclusion trials were meta-analyzed by Revman 5.3 and STATA 15. The outcome indexes included mortality and adverse events, left ventricular ejection fraction(LVEF), left ventricular end diastolic chamber size(LVEDCs), left ventricular end systolic chamber size(LVESC), 6 minutes walking distance(6MWD) and NT-proBNP. **Results:** The 607 patients with dilated cardiomyopathy from 9 trials were involved. The results showed that stem cell therapy wouldn't improve mortality($RR=0.72, 95\%CI:0.52-1.01, P=0.196$) neither adverse events($RR=1.25, 95\%CI:0.68-2.27, P=0.617$). It could ameliorate LVEF($WMD=5.02, 95\%CI:3.32-6.73, P=0.005$), reduces LVEDCs($SMD=-0.82, 95\%CI:-1.42\sim -0.22, P=0$) and NT-proBNP($WMD=-1534.00, 95\%CI:-2410.06\sim -657.95, P=0$). However, stem cell therapy has no effect on LVESC($SMD=0.12, 95\%CI:-0.78-1.01, P=0$), 6MWD($WMD=51.39, 95\%CI:-11.65-114.43, P=0$). **Conclusion:** This meta analysis suggests that stem cell therapy improves LVEF, reduces LVEDCs and NT-proBNP. However, stem cell therapy has no effect on LVESC, 6MWD. And it wouldn't improve mortality neither adverse events. Future well designed large studies might be necessary to clarify the effect of stem cell therapy in patients with dilated cardiomyopathy.

Key words stem cell transplantation; dilated cardiomyopathy; Meta analysis; efficacy

¹重庆医科大学附属儿童医院心内科 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 儿科学重庆市重点实验室(重庆,400014)
通信作者:余更生, E-mail: yugengsheng@163.com

扩张型心肌病是一种左心室或双室扩大,心肌收缩功能降低的慢性心肌病,心力衰竭的第3大病因,也是世界范围内心脏移植最常见的适应证^[1-2]。目前对扩张型心肌病的治疗主要集中在减缓疾病进展或改善原有的心肌损害上,该领域缺乏从根本上扭转心血管疾病进行性变化的干预措施。干细胞治疗因其具有免疫调节、组织再生和修复重构等特性而具有显著优势^[3]。目前用于临床的干细胞类型包括骨髓单核细胞、骨髓间充质细胞等;干细胞移植程序主要包括静脉、心外膜、心肌和心内膜注射^[4]。多篇研究证明干细胞移植可改善心功能,但是大部分临床试验纳入人数较少,且其潜在机制和方法学层面上的具体步骤一直伴随诸多争议,移植治疗的效果和安全性在不同的研究中亦有互相矛盾之处^[5-6]。本研究旨在通过对各项小样本临床研究进行荟萃分析,以期汇总并全面评估干细胞治疗扩张型心肌病的效果,为临床治疗提供帮助。

1 对象与方法

1.1 纳入及排除标准

研究对象:临床诊断为扩张型心肌病的患者。研究类型:随机对照试验。干预措施:移植组为干细胞移植治疗,对照组为同种方法注射0.9%氯化钠或标准治疗。结局指标:病死率及不良事件发生率、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期容积(LVEDCs)、左心室收缩末期容积(LVESC_s)、六分钟步行距离(6MWD)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)。排除标准:非随机对照试验、基础研究、综述、病例报道及Meta分析,试验对象重叠者取样本较大的研究进行分析。

1.2 检索策略

两名研究员独立检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Medline、Web of Science 和知网、维普、万方、CBM,截至2020年10月1日,语言不限。检索采用主题词结合自由词方法,英文关键词包括“Cardiomyopathy, Dilated”,“Stem Cells”,“Randomized Controlled Trial”等;中文关键词包括“心肌病,扩张型”,“干细胞”,“随机对照试验”等。并对搜索到的文献进一步进行人工交叉检索。

1.3 文献提取及质量评估

两名研究员独立评估标题和摘要,排除明显不相关的研究,余下的研究通过阅读全文进行筛查,有争议的文献引入第3名研究员商讨解决,具体筛选过程见图1。采用RevMan工具行质量评估,具体包括:分配隐藏、随机序列生成、盲法(单盲或双盲、评估者的盲法)、缺失数据、选择性报告和其他偏差。

1.4 统计学处理

使用RevMan 5.3及STATA15来进行数据分析。用LVEF、LVEDCs、6MWD、LVESC_s、NT-

proBNP等指标来评估干细胞移植治疗扩张型心肌病的疗效,并从病死率、不良事件发生率等方面评价其安全性。计量资料统计量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)、标准化均数差(standard mean difference, SMD)及其95%置信区间(confidence interval, CI)分析;计数资料采用风险值(risk ratio, RR)及其95%CI表示。对纳入资料进行异质性检验(采用Q检验),各研究间异质性较小时($I^2 \leq 50\%$,且 $P \geq 0.1$),采用固定效应模型分析,若异质性较大($I^2 > 50\%$,且 $P < 0.1$)则采用随机效应模型分析。使用Egger检验以量化发表偏倚,若双侧 $P < 0.05$,差异具有统计学意义。

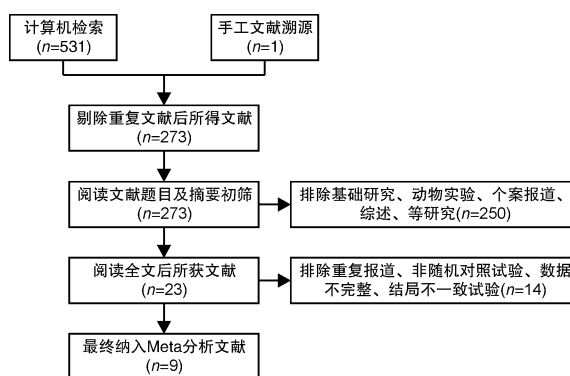


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow diagram for study selection

2 结果

2.1 纳入文献基本特征

本研究共纳入9篇随机对照试验^[5-13],共包括607例患者,进行干细胞移植的移植组共322例,对照组共285例,患者的平均年龄为39.6~70岁,平均随访时间为6个月~5年,NYHA评级为II~V级。移植组经心内膜、冠状动脉(冠脉)或心肌注射进行干细胞移植,对照组采取常规标准化治疗或进行0.9%氯化钠注射。具体特征见表1。

2.2 文献质量评价

纳入试验的偏倚风险经RevMan工具进行评估,可见大部分纳入的RCT质量较高,9项RCT在随机序列的生成过程均无偏倚,4项研究在分配隐藏方面风险不明;考虑到干细胞移植为侵入性操作,对试验对象的盲法实施较为困难,故7项研究缺乏对参与者的盲法,1项研究缺乏对结果评估的盲法,详见图2及图3。

2.3 Meta分析结果

移植组和对对照组相比,病死率($RR = 0.72$, $95\%CI: 0.52 \sim 1.01$, $I^2 = 29.1\%$, $P = 0.196$)和不良事件发生率($RR = 1.25$, $95\%CI: 0.68 \sim 2.27$, $I^2 = 0\%$, $P = 0.617$)差异无统计学意义;移植组LVEF($WMD = 5.02$, $95\%CI: 3.32 \sim 6.73$, $I^2 =$

63.5%, $P = 0.005$)、LVEDCs ($SMD = -0.82$, $95\%CI: -1.42 \sim -0.22$, $I^2 = 88.8\%$, $P = 0$)、NT-proBNP ($WMD = -1534.00$, $95\%CI: -2410.06 \sim -657.95$, $I^2 = 98.8\%$, $P = 0$) 显著改

善; 两组 LVESCs ($SMD = 0.12$, $95\%CI: -0.78 \sim 1.01$, $I^2 = 84.3\%$, $P = 0$) 和 6MWD ($WMD = 51.39$, $95\%CI: -11.65 \sim 114.43$, $I^2 = 96.0\%$, $P = 0$) 无明显差异, 见图 4~图 10。

表 1 纳入 9 篇随机对照文献基本特征

Table 1 Basic information of included 9 randomized controlled trials

| 作者, 年份 | 国家 | 给药方法 | 对照组 | 人数/例 (移植组/对照组) | 年龄/岁 (移植组/对照组) | 男性 比例 | 随访时间 /月 | 心功能 分级 |
|--------------------|-------|---------|---------|-------------------|-------------------------|----------|------------|-----------|
| Frljak S, 2018 | 美国 | 心内膜注射 | 常规治疗 | 30/30 | (56±9)/(54±11) | 0.88 | 6 | III |
| Xiao, 2017 | 中国 | 冠脉注射 | 0.9%氯化钠 | 33/20 | (50.6±11.8)/(54.4±11.6) | 0.64 | 12 | II~IV |
| Hamshere S, 2015 | 英国 | 冠脉注射 | 0.9%氯化钠 | 15/14 | (57.7±12.3)/(56.8±9.8) | 0.41 | 12 | II~V |
| Martino H, 2015 | 巴西 | 冠脉注射 | 0.9%氯化钠 | 82/78 | (51±11.1)/(49.6±11.1) | 0.71 | 12 | III~IV |
| Henry TD, 2014 | 美国 | 导管+心肌注射 | 0.9%氯化钠 | 18/11 | (57.9±11)/(52.3±11) | 0.69 | 12 | III~IV |
| Sant'Anna RT, 2014 | 巴西 | 心肌注射 | 常规治疗 | 20/10 | (48.3±8.71)/(51.6±7.79) | 0.6 | 12 | III~IV |
| Vrtovec B, 2013 | 斯洛文尼亚 | 冠脉注射 | 常规治疗 | 55/55 | (53±8)/(55±7) | 0.81 | 60 | III~IV |
| Vrtovec B, 2011 | 斯洛文尼亚 | 冠脉注射 | 常规治疗 | 28/27 | (52±8)/(54±7) | 0.89 | 12 | III~IV |
| Seth S, 2010 | 印度 | 冠脉注射 | 常规治疗 | 41/40 | (45±15)/(49±9) | 0.84 | 36 | III~IV |

2.4 发表偏倚

对纳入文献进行 Egger 检验, 试验结果显示病死率 ($P = 0.172$)、不良事件发生率 ($P = 0.303$)、LVEF ($P = 0.607$)、LVEDCs ($P = 0.120$)、NT-proBNP ($P = 0.428$)、LVESCs ($P = 0.439$)、6MWD ($P = 0.645$) 不存在发表偏倚。

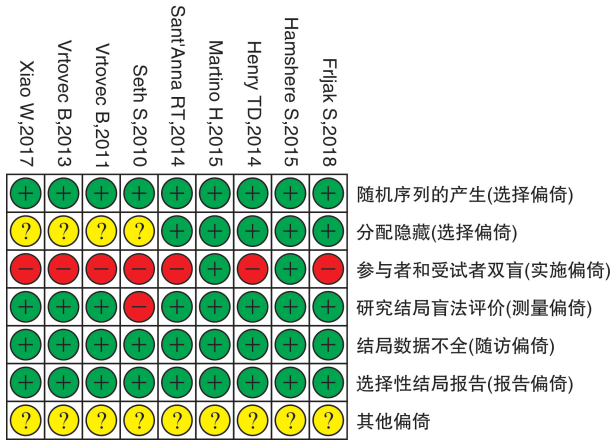


图 2 纳入研究偏倚风险评价

Figure 2 Risk assessment of bias in included studies

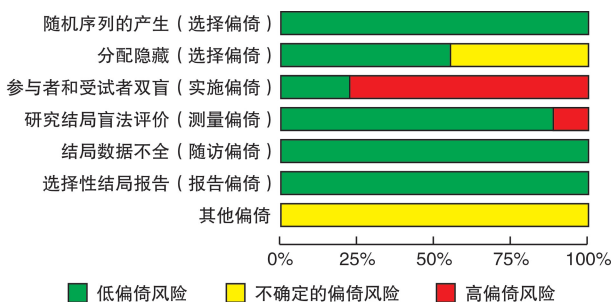


图 3 偏倚风险分布

Figure 3 The percentage distribution of bias risk

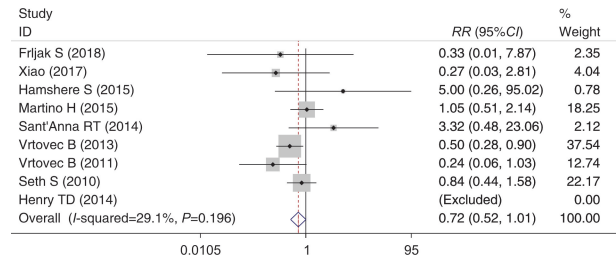


图 4 干细胞移植患者病死率森林图

Figure 4 Forest plot of the mortality of stem cell therapy in patients

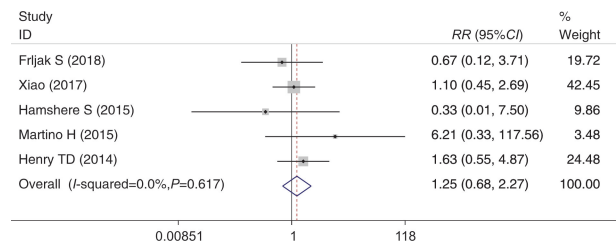


图 5 干细胞移植患者不良事件发生率森林图

Figure 5 Forest plot of the adverse events of stem cell therapy in patients

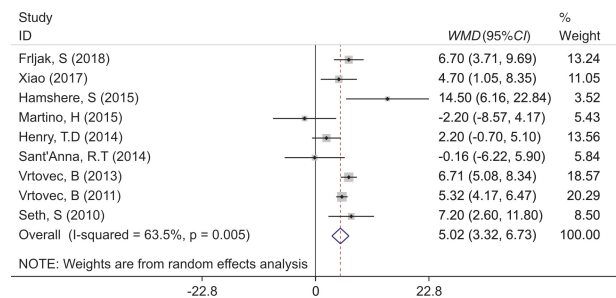


图 6 干细胞移植患者 LVEF 的森林图

Figure 6 Forest plot of LVEF of stem cell therapy in patients

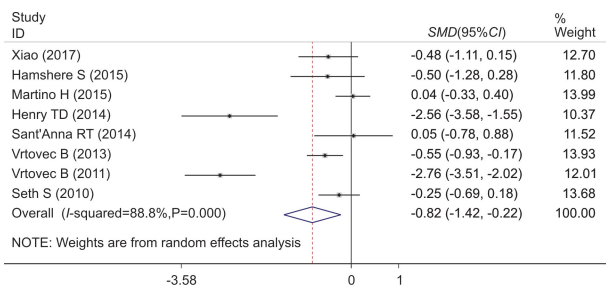


图 7 干细胞移植患者 LVEDCs 的森林图
 Figure 7 Forest plot of LVEDCs of stem cell therapy in patients

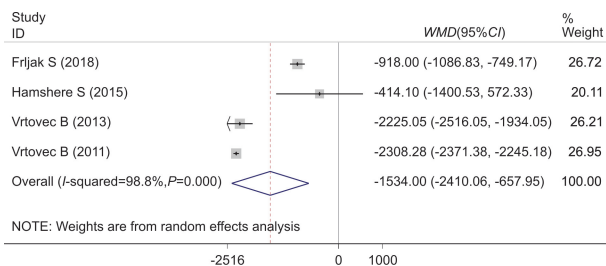


图 8 干细胞移植患者 NT-proBNP 的森林图
 Figure 8 Forest plot of NT-proBNP of stem cell therapy in patients

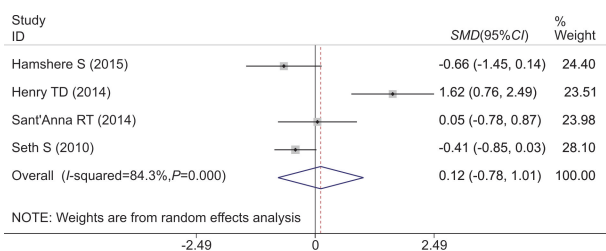


图 9 干细胞移植患者 LVESCs 的森林图
 Figure 9 Forest plot of LVESCs of stem cell therapy in patients

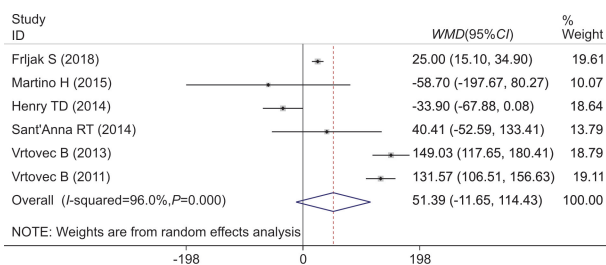


图 10 干细胞移植患者 6MWD 的森林图
 Figure 10 Forest plot of 6MWD of stem cell therapy in patients

3 讨论

本研究的文献纳入质量较高,在试验对象的选择、分配隐藏、结果评估和无选择性报告方面的风险较低,仅在试验对象的盲法部分有较高风险,考虑与干细胞移植为侵入性治疗,盲法难以实施有

关。由于各项试验选取的干细胞种类及移植方式有所不同,本研究存在较为明显的异质性,故在异质性较明显时采用随机效应模型进行分析。

本项 Meta 分析提示,在疗效方面,干细胞移植治疗扩张型心肌病可以在一定程度上改善患者病情,升高 LVEF、降低 LVEDCs 和 NT-proBNP,对 LVESCs 和 6MWD 则没有影响;在安全性方面,干细胞移植作为一种侵入性治疗,并不会增加患者的病死率和不良事件发生率,相对安全。

然而,本研究存在一定的局限性,由于干细胞移植治疗心肌病的临床疗效存在一定争议,且为侵入性治疗,对于部分合并基础疾病的患者而言存在一定风险,这在一定程度上限制了临床试验的规模;故本研究纳入病例数较少,这导致了阳性结果可能在一定程度上被夸大;且部分纳入的 RCT 随访时间为 1 年左右,无法明确其长期疗效;且各项试验中所用干细胞为骨髓间充质细胞、骨髓单核细胞等成体细胞,其存活时间和旁分泌机制都难以准确量化^[2]。

所以,未来基础试验及临床研究应当同时进行,以寻找最佳的细胞来源,探索最佳的移植剂量和途径,并进行大规模研究以更好地开发干细胞疗法;另一方面,在进行试验时,应将临床与表观遗传学、遗传谱系追踪等方法相结合^[14],以探索干细胞促进心脏功能恢复的潜在机制,实现改善心脏功能的目的^[3]。

参考文献

- [1] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association[J]. Circ, 2020, 141(9): e139-e596.
- [2] Murry CE, MacLellan WR. Stem cells and the heart-the road ahead[J]. Ence, 2020, 367(6480): 854-855.
- [3] He L, Nguyen NB, Ardehali R, et al. Heart regeneration by endogenous stem cells and cardiomyocyte proliferation: controversy, fallacy, and progress[J]. Circ, 2020, 142(3): 275-291.
- [4] Golpanian S, Wolf A, Hatzistergos K E, et al. Rebuilding the damaged heart: mesenchymal stem cells, cell-based therapy, and engineered heart tissue[J]. Physiol Rev, 2016, 96(3): 1127-1168.
- [5] Xiao W, Guo S, Gao C, et al. A randomized comparative study on the efficacy of intracoronary infusion of autologous bone marrow mononuclear cells and mesenchymal stem cells in patients with dilated cardiomyopathy[J]. Int Heart J, 2017, 58(2): 238-244.
- [6] Martino H, Brofman P, Greco O, et al. Multicentre, randomized, double-blind trial of intracoronary autologous mononuclear bone marrow cell injection in non-ischaemic dilated cardiomyopathy(the Dilated Cardiomyopathy Arm of the MiHeart Study)[J]. Eur Heart J, 2015, 36(42SI): 2898-2904.

肺动脉高压

左心疾病相关性肺动脉高压的临床特点分析

王璐瑶¹ 闫旭龙² 杨晓敏² 岳建伟² 王妍锦¹

[摘要] 目的:研究左心疾病相关性肺动脉高压(PH-LHD)的危险因素及不同病变严重程度的临床特点,为疾病的诊治及预后判断提供参考。方法:采用回顾性病例对照研究方法,将包头医学院第一附属医院2018年5月—2020年5月于心内科住院的PH-LHD患者134例作为病例组,有左心疾病但未合并肺动脉高压患者180例作为对照组。通过分析寻找PH-LHD形成的危险因素及不同病变严重程度患者的临床特点。结果:共收集病例314例,PH-LHD患者134(42.7%)例,其中男68例(50.7%),有吸烟史34例(25.4%),有糖尿病史31例(23.1%),有心房颤动(房颤)史50例(37.3%),有高血压史83例(62.0%),心功能NYHA分级Ⅲ、Ⅳ级82例(61.2%)。二元Logistic回归分析发现:年龄($OR=1.073,95\%CI:1.038\sim1.109,P<0.01$)、右室内径($OR=1.105,95\%CI:1.029\sim1.186,P<0.01$)是PH-LHD独立危险因素。轻度PH-LHD患者与重度PH-LHD患者在心率、肺动脉收缩压(PASP)、呼吸困难、水肿、纳差、利尿剂类和醛固酮受体拮抗剂(MRA)类药物的使用上存在显著差异($P<0.05$)。结论:年龄、右室内径是PH-LHD的独立危险因素;重度PH-LHD患者在心率增快、PASP升高、呼吸困难、水肿、纳差方面较轻度PH-LHD患者更加明显。且重度PH-LHD患者和合并 ≥ 3 种左心疾病的患者PASP升高更加明显。

[关键词] 左心疾病相关性肺动脉高压;危险因素;病变严重程度

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.05.014

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

Clinical characteristics of pulmonary hypertension due to left heart disease

WANG Luyao¹ YAN Xulong² YANG Xiaomin² YUE Jianwei² WANG Yanjin¹

(¹Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia, 014000, China; ²Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College)

Corresponding author: YAN Xulong, E-mail: xlyan811@aliyun.com

Abstract Objective: To study the clinical characteristics of risk factors and severity of pulmonary hypertension due to left heart disease and provide a reference for diagnosis, treatment, and prognosis of the disease. **Methods:** A retrospective case-control study was conducted. We selected 314 inpatients in the Department of Cardiology

¹内蒙古科技大学包头医学院(内蒙古包头,014000)

²内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院心内科
通信作者:闫旭龙,E-mail:xlyan811@aliyun.com

- [7] Frljak S, Jaklic M, Zemljic G, et al. CD34(+) Cell transplantation improves right ventricular function in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7(2):168-172.
- [8] Hamshere S, Arnous S, Choudhury T, et al. Randomized trial of combination cytokine and adult autologous bone marrow progenitor cell administration in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy: the REGENERATE-DCM Clinical Trial [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(44SI):3061-3069.
- [9] Henry TD, Traverse JH, Hammon BL, et al. Safety and efficacy of ixmyelocel-t an expanded, autologous multi-cellular therapy, in dilated cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2014, 115(8):730-740.
- [10] Sant'Anna RT, Fracasso J, Valle FH, et al. Direct intramyocardial transthoracic transplantation of bone marrow mononuclear cells for non-ischemic dilated cardiomyopathy: INTRACELL, a Prospective Randomized Controlled Trial [J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2014, 29(3):437-447.
- [11] Vrtovec B, Poglajen G, Lezaic L, et al. Effects of intracoronary CD34(+) stem cell transplantation in nonischemic dilated cardiomyopathy patients 5-year follow-up [J]. *Circ Res*, 2013, 112(1):165-173.
- [12] Vrtovec B, Poglajen G, Sever M, et al. Effects of intracoronary stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *J Card Fail*, 2011, 17(4):272-281.
- [13] Seth S, Bhargava B, Narang R, et al. The ABCD (Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy) Trial: A Long-Term Follow-Up Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(15):1643-1644.
- [14] 沈丽娟, 陆曙, 孔令晶, 等. 表观遗传学在扩张型心脏病中的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(2):100-104.

(收稿日期:2020-12-04)